

# 医薬品の構成要素を含む治療機器 の開発と薬事申請について

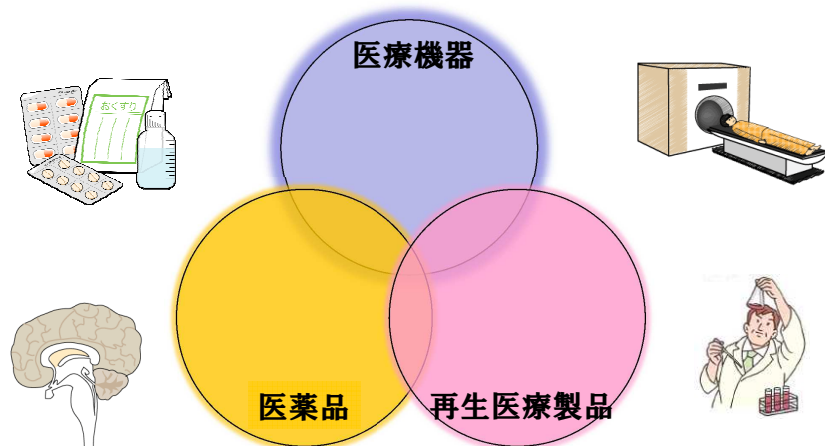
(独) 産業技術総合研究所  
ヒューマンライフテクノロジー研究部門  
三澤雅樹

## 本日の話題

- コンビネーション製品の考え方
- 機器と薬の組み合わせの例
- ナノ粒子とDDS
- 研究開発時に考慮すべきこと

## ✓ コンビネーション製品の考え方

## ■ 医療製品の分類



これまでは、単品として明確に分かれていた。。。

## ■ 議論の背景

### ● 背景

・コンビ製品の品質管理、副作用、不具合報告の義務を明確化  
(H24厚生科学審議会)

・コンビ製品の取り扱い(申請、評価)を明確にすべき  
(H25健康・医療戦略)

### ● 行政側の対応

・コンビネーション製品の取り扱いに関する通知発出

H26.10.24発出 薬食審査発1024第2号

「コンビネーション製品の承認申請における取り扱いについて」

・コンビ製品の副作用・不具合報告  
医薬品医療機器等法施行規則で明示 (2014/11/25施行)

## ■ コンビネーション製品の例

### 日本：

- 薬剤溶出ステント
- ヘパリンコーティングカテーテル
- プレフィルドシリンジ製剤
- インスリンペン型注入器

コンビ製品概念と  
申請方式に注意

### 米国：

- Photodynamic Therapy
- Sirolimus-Eluting Coronary Stent
- Surgical Mesh with Antibiotic Coating
- Methylaminolevulinate Cream with Halogen Light Source
- Antibiotic Bone Cement

### その他：

- BNCT（ホウ素中性子捕捉療法）
- 造影剤、増感剤
- 物理刺激型のDDS

## ■ コンビ製品の定義

「薬物、機械器具又は加工細胞等のうち、二以上の異なる種類のを組み合わせる一 **の医薬品、医療機器又は再生医療等製品として製造販売する製品**」

H26.10.24 薬食審査発1024第2号  
「コンビネーション製品の承認申請における取扱いについて」

### Combination Product Definition CFR 3.2(e) (FDA)

- 物理的、化学的に混合、梱包されたもの
- 機器、医薬品、診断薬のパッケージ
- 混合することで用法容量等が承認時と変わるもの
- 使用目的達成のため、機器と医薬品の両方必要となるもの

### 基本的な考え方：

- “ Primary Mode of Action ”
- “ the most important therapeutic action ”

## ■ 医薬品とは

その物の**成分本質**（原材料）、**形状**（剤型、容器、包装、意匠等をいう。）及びその物に表示された**使用目的・効能効果・用法用量並びに販売方法、販売の際の演述等を総合的に判断して、通常人が医薬品的な効能効果の目的を有するものであるという認識を得るかどうかによって判断すべきものである。**

→ **代謝、化学反応、薬理学的作用、免疫学的作用等**

昭和46年6月1日付け薬発第476号業務局長通知) 医薬品の範囲に関する基準

## ■ 医療機器とは

この法律で「医療機器」とは、人若しくは動物の**疾病の診断、治療若しくは予防に使用されること、又は人若しくは動物の身体構造若しくは機能に影響を及ぼすことが目的とされている機械器具等**であって、政令で定めるものをいう。

薬事法第二条第四項

## ■ 再生医療等製品とは

一 次に掲げる医療又は獣医療に使用されることが目的とされている物のうち、人又は動物の細胞に**培養その他の加工を施した**もの

イ 人又は動物の**体の構造又は機能の再建、修復又は形成**

ロ 人又は動物の**疾病の治療又は予防**

ニ 人又は動物の**疾病の治療に使用されることが目的とされている物のうち、人又は動物の細胞に導入され、これらの体内で発現する遺伝子を含有させたもの**

薬事法第二条第九項

## ■ コンビ製品の該当性

- ・ 医薬品、医療機器又は再生医療等製品のいずれに該当するかは、当該製品の主たる機能、目的が何かを勘案して個別に判断される。
- ・ 一つの製品として、医薬品、医療機器 又は再生医療等製品のいずれかに該当するものとして申請する。

行政側と申請側でPMAの認識に差異はないか？

- ・ セット製品：  
医薬品、医療機器又は再生医療等製品として独立に流通可能な製品
- ・ キット製品：  
医薬品と医療用具、二以上の医薬品を一の投与体系として組合わせた製品
- ・ それ以外：薬物と一体不可分な医療機器等、組み合わせられる薬物等が独立に流通不可能な製品（キット製品を除く。）

Cf. 組合せ医薬品、併用医療機器

## ■ 副構成体に関する条件

- ・ 副構成体は、個別に承認は不要。
- ・ 副構成体のみ製造する製造施設は、製造業の許可認定登録は不要。ただし、主構成体に関わるGMP、QMS、GCTP省令に従い、適切な購買管理を実施すること。
- ・ 副構成体に副作用、不具合が生じたときは、コンビ製品の製販業者が国へ報告すること。
- ・ 副構成体が承認済みのときは簡略記載可。
- ・ 副構成体の承認内容が変わる場合は、事前にコンビ製品の製販業者に連絡すること。

## ■ 申請区分と申請手数料

### 医薬品関係手数料

手数料区分	コード	手数料等		登録免許税※2	対象様式
		国	調査機関		
新医薬品製造販売承認(その1)(先の申請品目)	GAA	533,800	30,535,100	-	E01.F01
新医薬品製造販売承認(その1)(規格違い品目)	GAB	147,700	4,150,600	-	E01.F01
新医薬品製造販売承認(その1)(オープン)(先の申請品目)	GAC	533,800	23,314,000	-	E01.F01
新医薬品製造販売承認(その1)(オープン)(規格違い品目)	GAD	147,700	2,903,000	-	E01.F01

### 医療機器関係手数料

手数料区分	コード	手数料等		登録免許税※2	対象様式
		国	調査機関		
医療機器製造販売承認(販売名変更代替新規)	HDE	33,300	35,600	-	E04.F04
新医療機器製造販売承認(承認基準なし、臨床あり) [クラスIV]	HDF	100,000	9,389,000	-	E04.F04
新医療機器製造販売承認(承認基準なし、臨床あり) [クラスIII]	HDG	100,000	6,896,500	-	E04.F04
新医療機器製造販売承認(承認基準なし、臨床あり) [クラスII]	HDH	100,000	6,896,500	-	E04.F04

主たる申請フォーマット、添付資料構成も異なる。。。

## ■ 薬事戦略相談の改定

- ・ 再生医療等製品の相談区分を新設
- ・ 一定要件を満たす医療上の必要性の高い品目の検証的試験のプロトコル相談
- ・ 開発全体のロードマップへの助言を行う薬事開発計画等戦略相談新設



“戦略相談対面助言申込書 (17)備考欄 (中略)

⑤コンビネーション製品になる予定の被験製品についてはその旨を記載してください。”

### 薬事戦略相談

—革新的医薬品・医療機器の実用化を日本から—

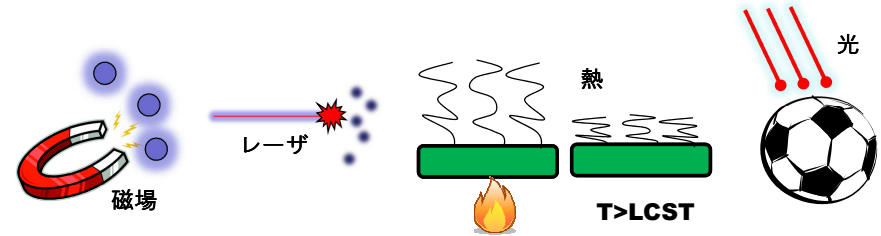
薬機発第1121001号 平成26年11月21日  
「薬事戦略相談に関する実施要綱の一部改正について」

## ✓ 機器と薬の組み合わせ例

## ■ 物理刺激で薬効・機能を発現する例

- ・ ナノ磁性粒子を磁場で患部に誘導
- ・ 金属ナノ粒子による温熱療法
- ・ 温度応答性高分子 (PNIPAM等) の薬剤放出
- ・ フラールレンの光照射による光増感作用
- ・ 光や超音波で活性化するDDS

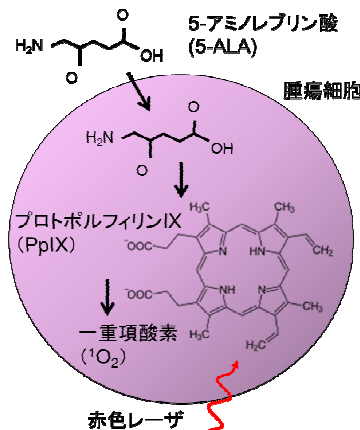
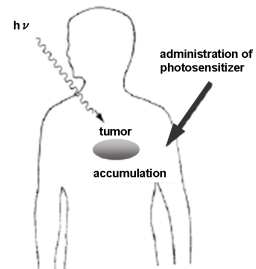
### 温度、pH、光、磁場、音場、放射線刺激等と薬剤の組み合わせ



## ■ 光線力学的治療 (PDT) とは

1. 光励起
  - ポルフィリン誘導体で一重項酸素
  - 赤色エキシマレーザー 628-664nm
2. 適用 \*
  - Stage 0 非小細胞がん
  - エンドスコープ型光線治療
  - 初期がんの有効 (<1cm)
  - 脳腫瘍適用追加

\* NCI, [http://cancer.gov/cancer\\_information/](http://cancer.gov/cancer_information/)



## ■ PDTの申請形態

### 医療機器

PDレーザーBT  
(承認番号22500BZX00420000)

種類 AlGaInP 半導体レーザー  
波長 664 nm ± 2 nm  
照射強度 265 mW ± 20 %  
照射密度 150 mW/cm<sup>2</sup> ± 20 %  
照射時間 180 s  
照射範囲 φ 15 mm

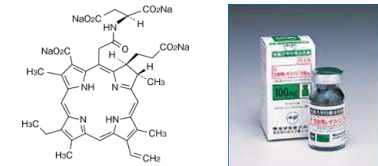


2013/9/20承認  
国内臨床試験成績添付  
"腫瘍親和性光感受性物質として"  
"注射用レザフィンR100mg"  
(承認番号:21500AMZ0050900)を併用する"  
(希少疾病用医療機器)

### 医薬品

【レーザー照射に際しての注意】\*\*

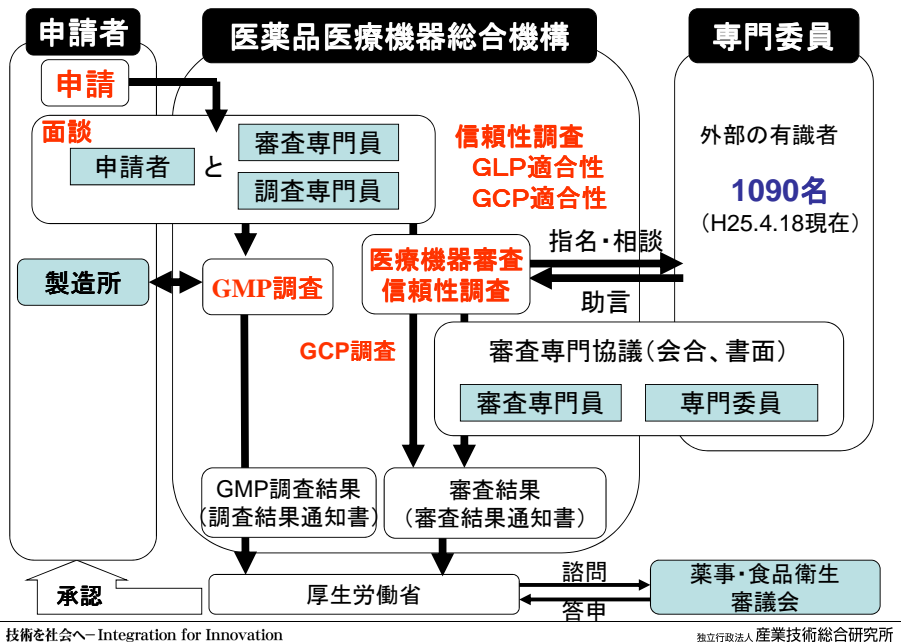
パナソニック ヘルスケア株式会社製PDT半導体レーザー (波長664nm ± 2nm) を使用し、下記条件にてレーザー照射を行う。PDT半導体レーザーの使用に当たっては、当該機器の添付文書及び取扱説明書を参照すること。



光線力学的療法用剤「注射用レザフィン®100mg」  
(一般名:タラポルフィンナトリウム、以下レザフィン)は、  
2013/9/20、悪性脳腫瘍の適応を追加する承認を取得

臨床試験は共通、承認時期が同一

### 承認審査のフローチャート

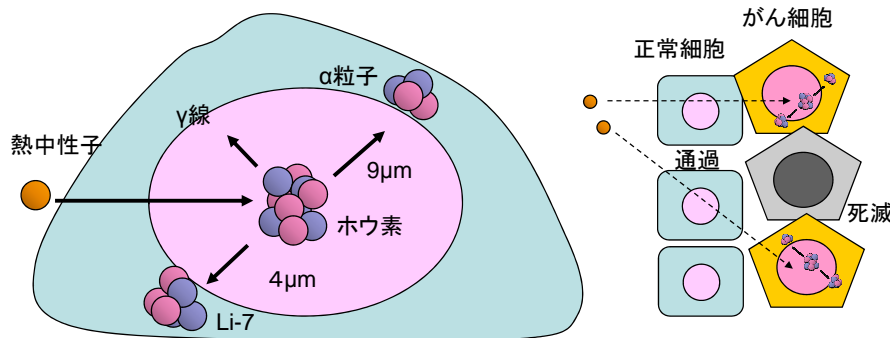


### PDTの臨床試験の概要

- PDレーザ、注射用レザフィリン100mgの臨床試験と同じ
- 患者背景: 画像診断で原発性悪性脳腫瘍が疑われる患者  
27例中、22例を解析
- 主要評価項目: 施行12ヵ月後全生存率(OS)
- 結果: 術中PDT施行+術後放射線化学療法22例中  
OSは95.5%、初発膠芽腫13例OSは100%
- Overall Survival(全生存期間)  
原因ががんに関係なく、生存している期間
- Disease-Free Survival(無病生存期間)  
再発や他の病気がなく生存している期間
- Progression-Free Survival(無増悪生存期間)  
がんが進行せず安定した状態である期間。進行がん患者の治療効果
- Relapse-Free Survival(無再発生存期間)  
健存率。術後補助治療後の再発率
- Median Survival(生存期間中央値)

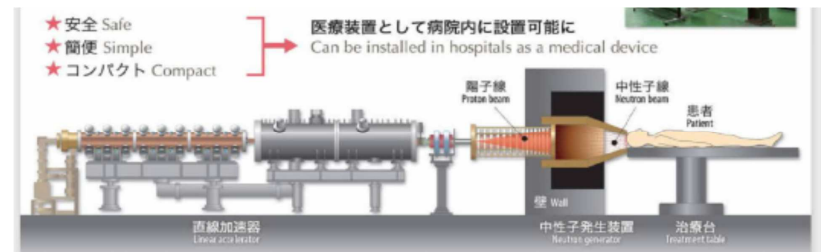
### BNCT (Boron Nuclear Capture Therapy)とは

- BPA (ホウ素化フェニルアラニン)はがんを選択的に吸収
- 熱中性子を照射すると核反応でα線発生  
 ${}^5\text{B}(n, \alpha)$  反応断面積:3837barn
- α線の飛程は9μmなので、細胞内部のみ損傷
- 18FBPA-PETでホウ素集積を確認し、BNCT施行



### BNCTに必要な試験

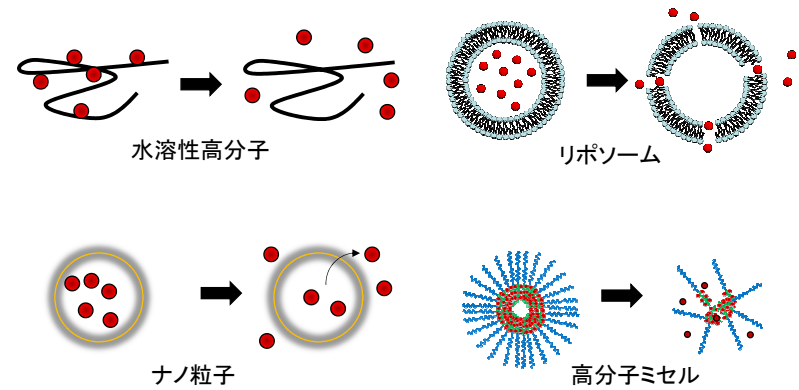
- 18F-BPA合成・品質検査システム
- 製剤としての品質管理基準
- 腫瘍集積性とPET診断可能性
- 中性子照射場の物理的特性
- 生物学的効果判定(細胞、動物実験)
- 臨床試験: 対象症例、選択基準、症例数、評価項目等





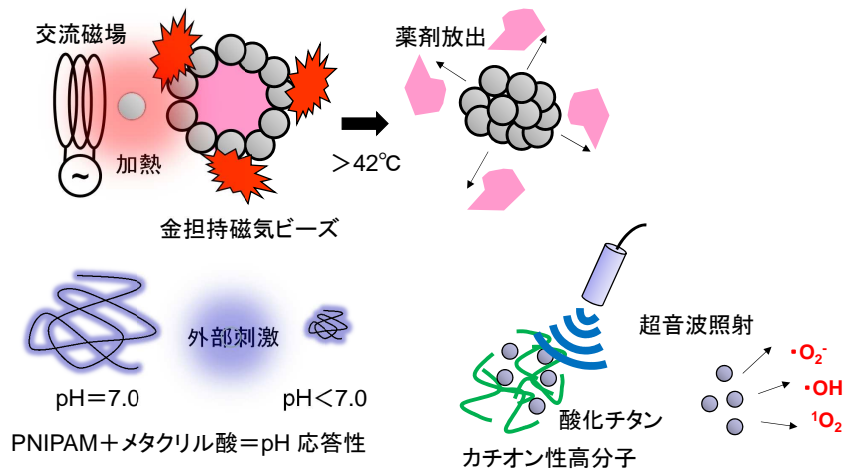
# ✓ ナノ粒子とDDS

## ■ DDSの送達形態



体内分布、標的部位への移行性が大きく異なる。。。

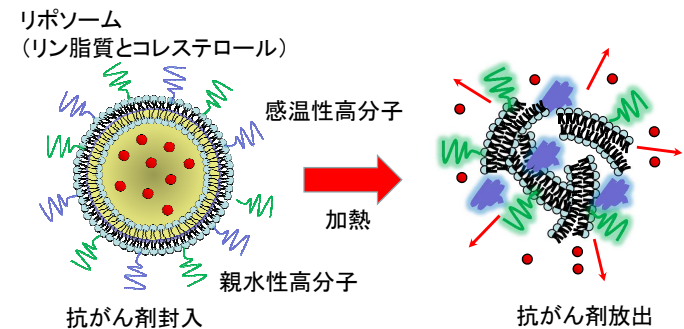
## ■ 放出トリガ： 温度、pH、超音波など



外部刺激 = 医療機器、ただし、コンビ製品とは限らない

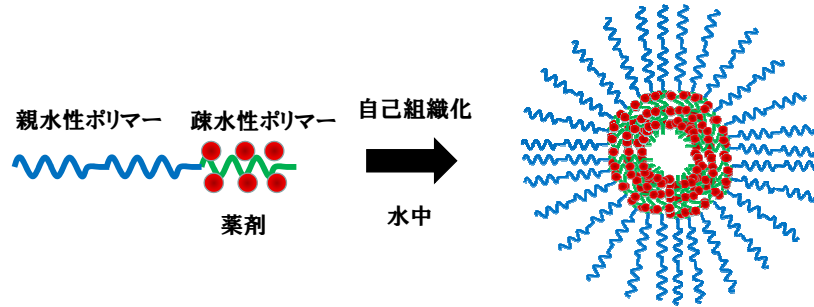
## ■ リポソーム

- ・一つの分子上に親水性部分と疎水性部分とを持たせた分子
- ・細胞の脂質二重層を模擬
- ・内部にDNA、タンパク質、薬物などを封入
- ・内部の分子を細胞内に導入する際に利用



## ■ ブロック共重合体ミセル

- ・ 親水性ポリマー＋疎水性ポリマー＋有効成分の自己組織化
- ・ ただし、**金属ナノ粒子修飾は対象外**
- ・ 薬食審査発0110第1号平成26年1月10日  
ブロック共重合体ミセル医薬品の開発に関する厚生労働省／欧州医薬品庁の共同リフレクションペーパーの公表等について

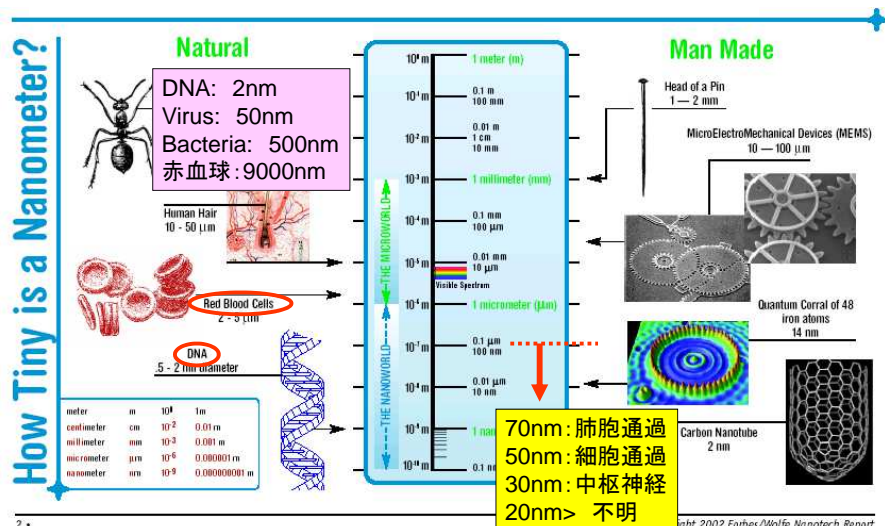


## ■ 本邦承認済みのナノDDS医薬品

薬剤名	対象疾患	DDS技術	承認状況
スマンクス	悪性腫瘍	ポリマー結合型物質	日
アムピゾーム	真菌感染症	リボソーム	米欧日
ピスタイン	加齢黄斑変性	リボソーム	米欧日
ドキシル	悪性腫瘍	リボソーム	米欧日
ベガシス	ウイルス感染症	PEG化タンパク質	米日
ペグイントロン	ウイルス感染症	PEG化タンパク質	米日
ソマバート	先端巨大症	PEG化タンパク質	米欧日
マイロターゲット	悪性腫瘍	抗体結合型医薬品	米日
ゼヴァリン	悪性腫瘍	抗体結合型医薬品	米欧日
エンブレル	関節リウマチ	融合タンパク質	米欧日

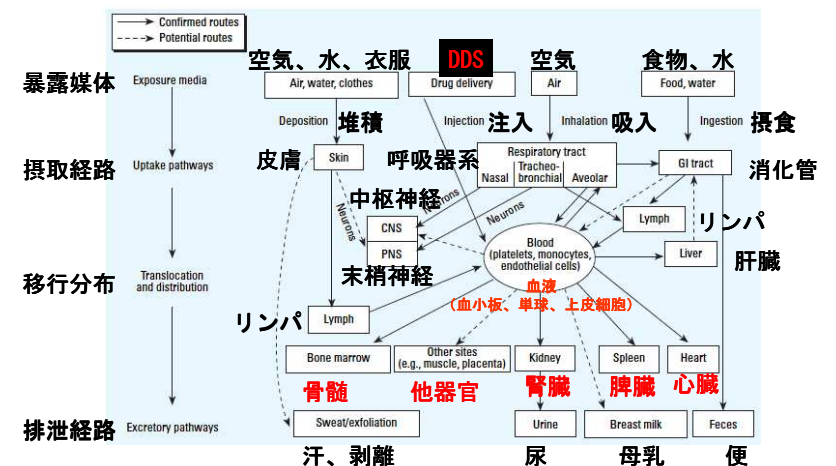
今のところ医薬品のみで、医療機器は併用されていない

## ■ ナノ粒子サイズの比較



Forbes/Wolfe, Nanotech Report Nano101, an Insider's guide to the World of Nanotechnology, also available at [www.forbesnanotech.com](http://www.forbesnanotech.com)

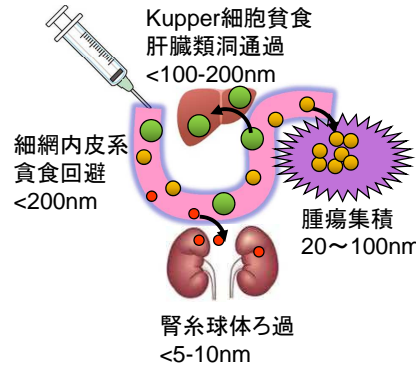
## ■ ナノ粒子の生体内動態



出典: Oberdorster, et.al, EHP Vol.113, No.7, July 2005

## ■ ナノ医薬品の特徴

- ・ 体内動態の向上
- ・ 徐放性
- ・ 難溶性薬物の溶解性向上
- ・ 多機能性付与
- ・ 副作用軽減、有効性向上



### 薬力学:

「薬物の生体に対する生化学的、生理学的影響、作用、濃度との関係を研究、薬物が生体に対して何をなすかを調べる学問」

### 薬物動態:

「生体が薬物に対して何をなすかを調べる学問」

参考: 薬食審査発0110第1号平成26年1月10日  
「ブロック共重合体ミセル医薬品の開発に関する厚生労働省/欧州医薬品庁の共同リフレクションペーパーの公表等について」

## ■ 医療機器の申請

薬食発第 0216002 号 平成 17 年 2 月 16 日  
「医療機器の製造販売承認申請について」

添付資料の項目及び資料概要との関係

添付資料	添付資料の項目	資料概要
イ、起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1. 起原又は発見の経緯に関する資料 2. 外国における使用状況 3. 類似医療機器との比較	1. 品目の総括 3. 機器に関する情報 3. 5 類似医療機器との比較
ロ、仕様の設定に関する資料	1. 仕様と仕様の設定に関する資料	3. 機器に関する情報 3. 3 品目仕様
ハ、安定性及び耐久性に関する資料	1. 安定性及び耐久性に関する資料	4. 設計検証及び妥当性確認文書の概要
ニ、法第41条第3項に規定する基準への適合性に関する資料	1. 基本要件への適合宣言に関する資料 2. 基本要件への適合に関する資料	2. 基本要件と基本要件への適合性
ホ、性能に関する資料	1. 性能及び安全性を裏付ける試験に関する資料 2. 効能を裏付ける試験に関する資料 3. 使用方法を裏付ける試験に関する資料	4. 設計検証及び妥当性確認文書の概要
ヘ、リスク分析に関する資料	1. リスク分析実施の体制に関する資料 2. 重要なハザードに関する資料	5. ラベリング 6. リスク分析
ト、製造方法に関する資料	1. 製造工程と製造施設に関する資料 2. 滅菌方法に関する資料 3. 品質管理に関する資料	7. 製造に関する情報
チ、臨床試験成績に関する資料	1. 臨床試験の試験成績に関する資料 2. 新医療機器の使用成績等に関する調査実施計画書(案)	4. 設計検証及び妥当性確認文書の概要

### イ. 経緯、外国の状況

### ロ. 仕様の設定

### ハ. 安定性、耐久性

### ニ. 基本要件適合性

### ホ. 性能、検証成績

### ヘ. リスク分析

### ト. 製造工程、滅菌、品質管理

### チ. 臨床試験成績

## ■ 医薬品の申請

薬食発第0331015号 平成17年3月31日  
「医薬品の承認申請について」

別表1

左欄	右欄
イ 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1 起原又は発見の経緯に関する資料 2 外国における使用状況 3 特性及び他の医薬品との比較検討等
ロ 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料	1 構造決定及び物理的・化学的性質等 2 製造方法 3 規格及び試験方法
ハ 安定性に関する資料	1 長期保存試験 2 苛酷試験 3 加速試験
ニ 薬理作用に関する資料	1 効力を裏付ける試験 2 副次的薬理・安全性薬理 3 その他の薬理
ホ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	1 吸収 2 分布 3 代謝 4 排泄 5 生物学的同源性 6 その他の薬物動態
ヘ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1 単回投与毒性 2 反復投与毒性 3 遺伝毒性 4 がん原性 5 生殖発生毒性 6 局所刺激性 7 その他の毒性
ト 臨床試験の成績に関する資料	臨床試験成績

### イ. 経緯、外国の状況

### ロ. 物理化学特性、製造方法、規格、試験方法

### ハ. 安定性、苛酷加速試験

### ニ. 薬理作用、試験

### ホ. 吸収、分布、代謝、排泄 その他薬物動態

### ヘ. 急性、亜急性、慢性毒性、 催奇形性等

### ト. 臨床試験成績

## ■ 医薬品の申請(つづき)

別表2-(1) 医療用医薬品

左欄	右欄						
	イ	ロ	ハ	ニ	ホ	ヘ	ト
	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3 4 5 6	1 2 3 4 5 6 7	
(1) 新有効成分含有医薬品	○○○	○○○	○○○	○○△	○○○×△	○○○△△△	○
(2) 新医療用配合剤	○○○	×○○	○○○	○△△	○○○×△	○○×××△×	○
(3) 新投与経路医薬品	○○○	×○○	○○○	○△△	○○○×△	○○×△△△	○
(4) 新効能医薬品	○○○	×××	×××	○××	△△△×△	×××××××	○
(5) 新剤型医薬品	○○○	×○○	○○○	×××	○○○×△	×××××××	○
(6) 新用量医薬品	○○○	×××	×××	○××	○○○×△	×××××××	○

薬食発第0331015号 平成17年3月31日  
「医薬品の承認申請について」

新有効成分か、新剤形かによって、要求される試験成績が大きく異なる。



## ■ 治験計画届書

### ① 治験計画届書

ウ 既承認医薬品と有効成分及び投与経路が同一であるが、例えばナノ技術を応用すること等で徐放化等の薬剤学的な変更により用法等を異にすることを目的とした新たな剤形の薬物のうち、有効成分を内包する等の製剤設計により有効成分の体内分布や標的部位への移行性が大きく異なると想定される薬物を用いた治験を届け出る場合には、上記アと同様に治験の計画を届け出ること。

薬食審査発0531第8号 平成25年5月31日  
「治験の依頼をしようとする者による薬物に係る治験の計画の届出等に関する取扱いについて」

治験届は、安全性を確認するもの

## ■ 化学、製造、品質管理

### ● 化学的特性、安定性、不純物

サイズ、形態、Zeta電位、リガンド、会合数、臨界会合濃度、薬物量、化学結合、有効成分の物理状態、粘度、in vitro安定性、放出、分解

### ● In vivo特性

浸透圧、放出速度、部位、分解速度  
循環血中の放出、標的部位での放出、安定性

## ■ 非臨床試験

総濃度と遊離濃度、内包成分  
Cmax, AUCなど薬物動態パラメータ  
投与経路による体内分布、代謝物濃度  
試料採取時期、期間を慎重に選択  
単独有効成分とミセルの比較  
有効成分の体内動態 (in vivoの放出部位と速度)  
細胞内取り込み

薬食審査発0110第1号  
平成26年1月10日  
「ブロック共重合体ミセル医薬品の開発に関する厚生労働省/欧州医薬品庁の共同リフレクションペーパーの公表等について」より抜粋

## ■ ヒト初回投与試験で考慮すべきこと

- ・ 製剤固有の薬物動態データ取得
- ・ 使用方法、投与経路、
- ・ 血液中の遊離、内包成分分布、Cmax, AUC
- ・ 標的病変、腫瘍臓器の製剤分布
- ・ 病変臓器、腫瘍臓器の有効成分の総量、時間プロファイル。
- ・ 用量制限毒性\*

## ■ 毒性試験

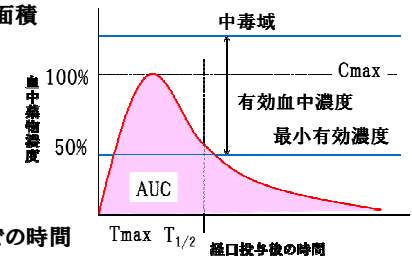
- ・ ポリマーと有効成分の結合様式(疎水的相互作用、共有結合、化学結合)
- ・ ポリマーのみの安全性評価
- ・ 輸注反応(補体活性)、血液毒性、抗原性、免疫毒性、

- ・ 抗悪性腫瘍剤は、使用可能な最大量で最大効果
- ・ 第I相臨床試験でヒトが耐用可能な最大耐用量(MTD)を決定
- ・ その1段階下の使用量を第II相臨床試験の推奨量
- ・ グレード3以上の容量制限毒性(DLT)がある一定数以上出現する用量が最大耐用量

## ■ 薬物動態について

### AUC(血中濃度-時間曲線下面積)

薬物の血中濃度と時間の関係を示したグラフ下面積  
薬物の効果の強弱を反映する一つの目安



### Cmax

薬物投与後に得られる最高血中濃度  
薬理効果の強さと関連したパラメータ

### Tmax

薬物を投与してから最高血中濃度に達するまでの時間

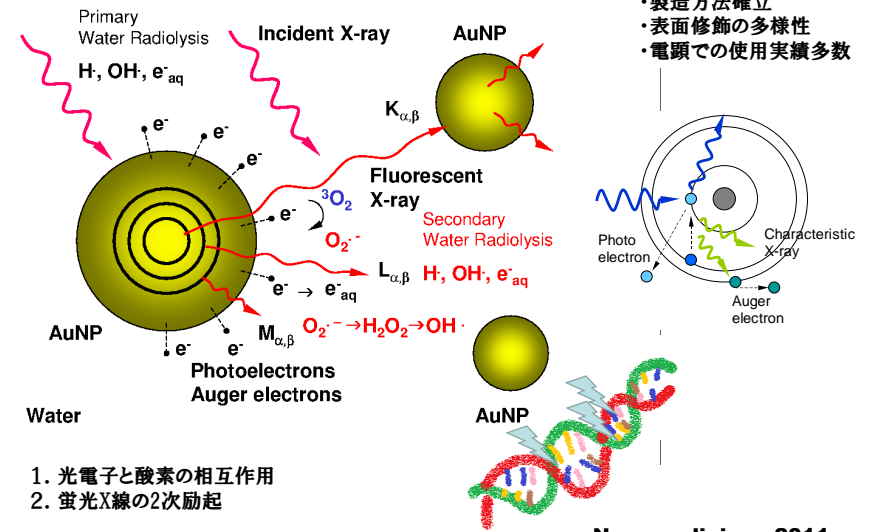
### バイオアベイラビリティ(生物学的利用性)

「循環血中に移行した薬物量の投与量に対する比率及びその速度」  
AUC、Cmax、Tmaxなど

\* 抗癌剤の至適用量と毒性に対する最大用量(MTD)が極めて近いため、最も影響を及ぼす副作用が用量規制因子(DLF)。骨髄抑制や消化器障害など。

# ✓ 開発段階で考慮すべきこと

## ■ 活性酸素発生のメカニズム (金ナノ粒子)



- 金ナノ粒子の特徴
- ・生体適合性
  - ・安定性
  - ・製造方法確立
  - ・表面修飾の多様性
  - ・電顕での使用実績多数

Nanomedicine, 2011

## ■ 申請に必要な評価項目

### ● 医療機器：治療ビーム

- ・物理化学的特性 (照射時間、スペクトル、線量率)
- ・生物学的安全性 (非接触、非侵襲)
- ・安定性 (再現性)
- ・性能試験等 (投与線量)

### ● 医薬品：増感剤

- ・安全性、毒性 (慢性、急性毒性試験)
- ・薬理試験 (抗腫瘍効果)
- ・薬物動態、代謝 (ADME)

## ■ 開発時に留意すべき点

### 【臨床的意義】

- ・対象疾患、対象患者を特定
- ・医療現場のニーズ
- ・治療技術の位置付け明確化

- 
- 脳腫瘍、乳がん、メラノーマ
  - RT増加傾向、正常組織温存
  - 標準治療に増感剤付加

### 【実現可能性】

- ・投与方法、経路の決定
- ・既承認品との比較
- ・コスト、供給体制、有効性、安全性

- 
- 局所投与、静脈注射等
  - 外部刺激(X線)でON可能
  - 大量合成法、AuNP適合性
-

## 体系的ガイドライン素案の大分類

- A) 薬物と機器の関係 機器と薬物が分離可能か？
- B) 機器の目的・作用 Primary Mode of Action?
- C) 薬物の目的・作用 Primary Mode of Action?
- D) 機器部の承認 既承認か、未承認か、
- E) 薬物部分の承認 既承認か、未承認か、効能効果や用法用量変わる？
- F) 機器のクラス クラス分類、侵襲性、接触部位、エネルギー投与ある？
- G) 機器薬物の相互作用 機器と薬物が影響し合うか。
- H) 生体吸収性材料の有無 全体か一部か
- I) 生体由来製品 生物由来か、動物か、ヒトか。
- J) 毒薬・劇薬 薬物の属性
- K) バイオ医薬品 遺伝子組換え、細胞加工、バイオテクノロジー、タンパク質等

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
DES	1	1	2	1	1	4	2	3	2	2
PDT	3	2	1	1	1	3	2	0	3	3
BNCT	3	1	2	1	2	3	2	0	1	3
金ナノ	3	1	2	1	2	3	2	0	2	3

厚生労働省H24革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業 医療機器分野  
(実施機関:筑波大学医学医療系(整形・歯科領域、コンビネーションプロダクトより))

## 本日のまとめ

- コンビ製品の概念と、申請様式は異なる。
  - Primary Mode of Actionの考え方を統一する。
  - 機器と薬物が相互に作用しあう場合に特に注意。
  - 組み合わせることで既承認範囲を超えないか？
  - ナノ医薬品、DDS医薬品のコンビ製品該当性を検討する。
- 
- 行政側との感覚のギャップを縮める。
  - 開発初期段階から、承認申請に沿った研究開発が有効。